

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1951

No

THÈSE

1220

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denise LANGOT

Née le 21 Septembre 1922 à Saint-Quentin (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 1951

**Sur l'Anémie hypoplastique du petit enfant
(Type Blackfan-Diamond)**

***Etude clinique et hématologique
de 5 observations***

Président : M. Marcel LELONG, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE
A. LAPIED

24, Rue Monsieur-le-Prince, Paris VI

1951

Année 1951

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denise LANGOT

Née le 21 Septembre 1922 à Saint-Quentin (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 1951

Sur l'Anémie hypoplastique du petit enfant (Type Blackfan-Diamond)

***Etude clinique et hématologique
de 5 observations***

Président : M. Marcel LELONG, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE
A. LAPIED

24, Rue Monsieur-le-Prince, Paris VI^e

1951

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique		LEROUX (R.)
Bactériologie		GASTINEL (P.)
Biologie médicale		VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale		HUGUENIN (R.)
Carcinologie		OBERLING (C.)
Chimie médicale		POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
	Saint-Antoine	CADENAT (F.)
	Salpêtrière	MONDOR (H.)
	Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique ..		MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie		DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture		LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..		GOUGEROT (H.)
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants		DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (F.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ..		DELAY (J.)
Clinique gynécologique		MOCQUOT (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
	Bichat	LAROCHE (G.)
	Cochin	HARVIER (P.)
	Pitié	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeu- tique		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique		Pasteur VALLÉRY-RADOT
Cliniques obstétricales	Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque	LEVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal	PORTES (L.)
Clinique ophtalmologique		VELTER (E.)
Clinique oro-rhino-laryngologique		LEMAITRE (F.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimen- taires (chaire à titre personnel)		
Clinique psychiatrique infantile		RICHET (C.)
Clinique rhumatologique		HEUYER (C.)
Clinique stomatologique		COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale		SENEQUE (J.)
Clinique urologique		CHABROL (E.)
Embryologie		FEY (B.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		GIROUD (A.)
Histologie		BARIETY (M.)
		CHAMPY (C.)

Hygiène et clinique se la première enfance	MM. CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER (J.-C.)	Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
	Pr. s. ch.		LAURENCE
	DEBEYRE (J.)		LEGER (L.)
Anatomie pathologique	DELMAS (A.)		OLIVIER (CL.)
	GAUTHIER-VILLARS.		PADOVANI (P.)
	(Mlle P.) Pr. s. ch.		POILLEUX (M.)
Bactériologie	BUSSER (F.)	Pathologie expériment.	ROUX (M.)
	FASQUELLE (R.)		RUDLER (J.-C.)
	NEVOT (A.)		VERNE (J.-M.)
Biologie médicale	BOURLIERE		MERKLEN (P.)
	ETTORI (J.)		BERNARD (J.)
	Pr. s. ch.		BOUDIN (G.)
Chimie médicale	JAYLE (M. F.)		CASTAIGNE
	Pr. s. ch.		CONTE M.)
	SCHAPIRA (G.)		DECOURT (J.)
Dermato-Syphiligraphie	DEGOS (R.)	Pathologie médicale ..	DOMART (A.)
	BULLIARD (H.)		DREYFUS (G.)
	Pr. s. ch.		FAUVERT (R.)
Histologie	COUJARD (R.)		HAMBURGER
	DESCLAUX (P.)		KOURILSKY
	DEBRAY (C.)		LAMY (M.)
Hydrologie	BOYER (J.)		MAURIC (G.)
	DEPARIS (M.)		MILLIEZ (P.)
	DEROBERTE		PERRAULT
Médecine légale	GAULTIER (J.)		RAMBERT (P.)
	N..		THIEFFRY (St.)
	NEZE (S. de)		TURIAF (J.)
Neurologie	GRASSET (J.)	Pédiatrie	LAPLANE (R.)
	LEPAGE (F.)		MARIE (J.)
	MAYER (M.)		LEVY (Mlle J.)
Obstétrique	MERGER (R.)	Pharmacologie	Pr. s. ch.
	RAVINA (J.)		CHEYMOL
	VARANGOT (J.)		BARGETON
Ophtalmologie	OFFRET (G.)	Physiologie	PARROT (J.-L.)
	DESIGNES		DOGNON (A.)
	HALPHEN (E.)		Pr. s. ch.
Oto-rhyno-laryngologie	Pr. s. ch.	Physique médicale ..	DJOURNO (A.)
	MADURO (R.)		GOUGEROT
	BRUMPT (L.)		BARUK (H.)
Parasitologie	CHABAUD	Psychiatrie	MICHAUX (L.)
Parasitologie coloniale	ABOULKER	Psychiatrie infantile ..	CHAPUT (Mme)
Pathologie chirurgicale	BAUMANN (J.)	Stomatologie	BOUET
	GOSSET (J.)	Thérapeutique	chargé de l'enseig
		Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (A.) (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*),
GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*), LE LORIER (V.) (*Obstétrique*),
VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique médicale	LENEGRE (J.)
	FUNCK-		MARCHAL (G.)
	BRENTANO		MOUQUIN (M.)
	MENEGAUX		SOULIE (E.)
	PATEL (J.)	Clinique obstétricale	DIGONNET (L.)
Clinique médicale	SICARD (A.)		ECALLE (G.)
	BOULIN (R.)		LACOMME (M.)
	BROUET (G.)		SUREAU (M.)
	CACHERA (R.)	Clinique ophtalmologiq.	RENARD (G.)
	DELARUE (A.)	Clinique oto-rhino-lar.	AUBIN (A.)
	GARCIN (J.)	Clinique urologique	COUVELAIRE
	HAGUENAU		

MM.
Secrétaire de la Faculté MOREL (J.).
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.).

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.).
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.).
LAURENT (H.), LE NOIR (G.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

A qui je dois la réalisation de mes études, en hommage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour l'exemple qu'ils n'ont cessé de me donner.

A MON FRÈRE,

A MA SŒUR,

A MON BEAU-FRÈRE

A MA BELLE-SŒUR,

A MES NEVEUX ET NIÈCES

A MON COUSIN RENÉ BÉRAUD

Qui a toujours encouragé mes études.

A Mademoiselle ROBY,

A Mademoiselle CHABRIÉ,

A TOUS MES AMIS.

A Monsieur le Professeur Marcel LELONG,
Officier de la Légion d'honneur,
Professeur de Puériculture
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,

*Qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.*

*Qu'il nous soit permis de le remercier
pour son enseignement précis et vrai.*

*L'accueil que j'ai trouvé dans son
service et les marques d'encouragement
et de confiance qu'il me témoigne
m'autorisent à lui vouer une respec-
tueuse admiration.*

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Docteur Jean BERNARD,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.*

*Nous ne saurons jamais assez lui
exprimer notre gratitude tant pour son
enseignement clair et vivant que pour
ses conseils toujours bienveillants.*

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Docteur Raymond JOSEPH,

Médecin des Hôpitaux de Paris,

*En témoignage de notre vive recon-
naissance pour l'aide précieuse qu'il
nous a accordée dans ce travail.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX.

Stages : Professeur FIESSINGER (Hôtel-Dieu),
in memoriam;
Professeur BROcq (Hôtel-Dieu);
Professeur Léon BINET (Hôpital Necker),
(fonction d'externe);
Professeur Robert DEBRÉ (Enfants-Malades);
Professeur agrégé SOULIÉ (Lariboisière);
Professeur LACOMME (Saint-Antoine);
Professeur DEGOS (Saint-Louis);
Professeur MOLLARET (Claude-Bernard).

Externat :

Année 1948-1949

Docteur BOPPE (Trousseau), *in memoriam*;
Docteur Antoine LAPORTE (Claude-Bernard);

Année 1949-1950

Professeur Marcel LELONG (St-Vincent-de-Paul);
Professeur agrégé Jean BERNARD (Hérolde);

Année 1950-1951

Docteur Jean LEVESQUE (La Salpêtrière);
Professeur Marcel LELONG (St-Vincent-de-Paul);

Année 1951-1952

Professeur Robert DEBRÉ (Enfants-Malades);
Professeur Marcel LELONG (St-Vincent-de-Paul).

PLAN DE L'OUVRAGE

CHAPITRE I. -- Introduction et historique.

— II. — Observations cliniques.

— III. — Etude clinique.

— IV. — Etude hématologique.

-- V. — Formes cliniques.

. VI. — Diagnostic différentiel.

— VII. — Traitement.

— VIII. — Essai d'étiopathogénie.

— IX. — Conclusions.

— X. — Bibliographie.

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

1) Parmi les anémies du nourrisson et du petit enfant, les anémies hypoplastiques du type Blackfan et Diamond sont bien les plus rares et les plus intéressantes.

2) A côté des aplasies médullaires globales et profondes, on sait maintenant reconnaître des formes particulières :

a) limitées à la lignée rouge :

— avec intégrité des plaquettes et des globules blancs;

— l'absence de réticulocytes en étant le signe le plus constant et le plus caractéristique;

b) dues à un trouble moins profond que celui des grandes aplasies; l'étude du myélogramme montrant un arrêt de la maturation érythrocytaire. Il s'agit d'une « hypoplasie » et non d'une « aplasie vraie ».

1) La nature du présent travail porte :

a) sur l'étude clinique de cinq observations, les premières publiées en France, et exceptionnellement réunies ici, grâce à l'obligeance de mes maîtres : M. le Professeur Marcel Lelong et M. le Professeur agrégé Jean Bernard;

b) sur l'étude hématologique du trouble de la maturation érythrocytaire responsable de l'anémie hypoplastique.

HISTORIQUE

1° C'est H.W. *Josephs* en 1936 et surtout L.K. *Diamond* et Kd *Blackfan* en 1938 qui isolèrent les premiers l'anémie hypoplastique du petit enfant.

Les auteurs rapportent quatre observations typiques.

Début : dans la *première enfance* par pâleur progressive, avec cependant croissance pondéro-staturale satisfaisante.

Déglobulisation importante au-dessous ou aux environs de 1.000.000.

Très peu de réticulocytes.

Ni leucopénie

Ni thrombopénie.

Evolution : rapidement les transfusions ramènent le taux des G.R. à 4.000.000. Deux mois après, l'un des petits malades revient avec une pâleur impressionnante et 1.000.000 de G.R.

Désormais : ces enfants reçoivent régulièrement des transfusions sanguines. Seule cette thérapeutique est capable d'élever le taux des érythrocytes. Tous les extraits de foie, fer, méthionine, cobalt, etc., sont absolument sans effet.

Les transfusions sanguines seules maintiennent ces enfants en vie. Elles sont aussi nécessaires que « l'insuline » l'est pour le diabétique.

Deux des malades de H.W. *Josephs* sont morts par manque de transfusion sanguine.

Donc :

Anémie profonde :

apparaissant dans la première enfance,

— contrastant avec un état général conservé.

Anémie caractérisée par :

- l'absence de réticulocytes;
- la résistance à tous les traitements, sauf aux transfusions sanguines;
- d'étiologie obscure.

2° Peu après la publication de Josephs Blackfan et Diamond, des cas analogues sont décrits dans la littérature mondiale.

En 1940, Esser, en Suisse, rapporte deux cas dont l'un fut pâle dès sa naissance et chez lequel l'anémie fut découverte au sixième mois.

Esser rapproche cette anémie de « l'anémie arégénérative de Benjamin ».

Dès 1911, Benjamin décrit une anémie caractérisée par :

- pâleur progressive,
- hypochromie,
- absence de régénération sanguine,

associée à :

- des malformations multiples,
- un aspect mongoloïde du visage,
- gros retard du développement psychomoteur.

Cette anémie serait « arégénérative », réfractaire à tout traitement.

Elle serait due à une infériorité de la moelle osseuse.

L'ancienneté de la description ne nous permet pas de les opposer définitivement aux anémies du type Blackfan et Diamond.

3° En 1941, Rinwick rapporte deux observations étudiées à Oslo en 1939.

Anémie qui se manifeste cliniquement au troisième mois de la vie par la pâleur intense.

Anémie uniquement érythrocytaire avec très peu de réticulocytes.

Il insiste sur l'effet transitoire des transfusions sanguines, sur l'absence de régénération sanguine, sur la résistance extraordinaire de ces enfants aux infections.

Il soulève l'hypothèse d'un trouble génétique.

4° *A Chicago, Kohlbry, Dulush en 1941, Rubell en 1942* rapportent deux cas d'anémie hypoplastique.

Le cas de Rubell fut découvert au cours d'un examen systématique fait à l'âge de 3 mois.

Seule la pâleur avait motivé une numération sanguine qui montre 750.000 G.R. — 0,25 % réticulocytes.

Cette enfant a reçu régulièrement des transfusions tous les quinze jours.

Elle a guéri spontanément à l'âge de 21 mois.

5° *En 1942, Höyer, au Danemark*, rapporte le cas d'un enfant pâle dès la naissance et chez lequel on découvre une anémie grave à l'âge de 4 mois.

Il rejette le terme « d'Anémie hypoplastique » et parle « d'Anémie arégénérative probablement congénitale, avec déficience des érythroblastes de la moelle osseuse ».

6° *En 1943, Gert et Sydow, en Suède*, rapportent une observation « d'hypoplastic Anémie » découverte au sixième mois avec :

pâleur intense,

2.000.000 G.R.,

très peu de réticulocytes,

absence de régénération sanguine dans la moelle.

- nécessité absolue des transfusions sanguines (l'enfant reçoit 2 l. 200 de sang en 1 an).

La *Splénectomie* faite à l'âge de 1 an 1/2 a montré une surcharge ferrique de la rate. Après la splénectomie, l'anémie a semblé se stabiliser aux environs de 3.000.000. *Mais un an après : rechute grave. Guérison spontanée à 4 ans.*

Les auteurs insistent sur le rôle de la splénectomie, mais avouent leur ignorance concernant l'étiologie de cette anémie. Ils parlent d'un « facteur constitutionnel » sans pouvoir le préciser davantage.

7° En 1947, *Estren et Dameshek, aux Etats-Unis*, rapportent des cas d'anémies hypoplastiques familiales.

Ces cas sont intermédiaires entre l'anémie hypoplastique, type Blackfan-Diamond et l'anémie de Fanconi.

Ces anémies hypoplastiques seraient dues à un développement défectueux et congénital de la moelle osseuse.

Le mécanisme serait dû à un trouble génétique récessif.

L'un des cas étudiés a subi la splénectomie sans succès.

8° Tout à fait récemment, en 1950, *I.A.P. Cathie, en Angleterre*, rapporte cinq observations typiques d'anémie hypoplastique de l'enfant, type Blackfan-Diamond :

— il démontre le trouble de maturation érythrocytaire par les cultures de moelle (technique de Astaldi et Tolentino) ;

— il démontre en particulier l'absence de production de réticulocytes et de normoblastes mûrs ;

— il propose d'appeler ces « anémies arégénératives » plutôt que « hypoplastiques » et résume bien la nomenclature en ce terme fort suggestif : « Erythrogénésis imperfecta ».

9° En France, en 1951, le Professeur Marcel Lelong et le D^r R. Joseph en ont rapporté une observation caractéristique très complète et minutieusement suivie pendant plusieurs années, et observent dans la moelle un arrêt de la maturation érythrocytaire.

10° Le Professeur agrégé Jean Bernard et ses élèves, également en 1951, ont étudié le myélogramme de ces anémies et ont décrit à propos d'observations personnelles suivies pendant plusieurs années les différents degrés du trouble de la maturation érythrocytaire.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous rapportons 5 observations.

Observation I (1946-1951 en cours) : Observation du professeur Marcel Lelong et docteur R. Joseph.

— Anémie hypoplastique chez un enfant de 2 ans.

1) Arrêt de la maturation érythrocytaire au stade de normoblaste basophile.

2) Croissance pondéro-staturale normale.

3) Evolution prolongée depuis 2 ans 1/2 grâce à des transfusions sanguines régulières.

Observation II (1949-1950) : professeur agrégé Jean Bernard.

— Anémie hypoplastique grave chez une enfant de 7 mois, avec :

1) Arrêt de la maturation des érythrocytes au stade de normoblaste acidophile.

2) Arrêt simultané de la croissance pondérale.

3) Evolution prolongée pendant 17 mois par 107 transfusions sanguines.

Observation III (1949-1950) : professeur agrégé Jean Bernard.

— Anémie hypoplastique grave chez un enfant de 2 mois 1/2.

1) Arrêt de la maturation érythrocytaire au stade normoblaste polychromatophile.

2) Croissance pondérale normale.

3) Traitement très irrégulier (mort à 7 mois).

Observation IV (1939-1951 en cours) : professeur agrégé Jean Bernard.

— Anémie hypoplastique grave chez une enfant de 6 mois.

1) Arrêt de la maturation érythrocytaire au stade de normoblaste acidophile.

2) Croissance pondérale et staturale normale.

3) Evolution prolongée depuis 12 ans :

a) par des transfusions sanguines régulières et fréquentes pendant 10 ans;

b) sans transfusion depuis 2 ans.

Observation V (1951 en cours) : professeur agrégé Jean Bernard.

— Anémie hypoplastique chez un enfant de 16 mois.

1) Hypoplasie globale de tous les érythrocytes.

2) Croissance pondéro-staturale normale.

3) Evolution en cours.

OBSERVATION I

(1946-1951, en cours)

Professeur Marcel Lelong et docteur R. Joseph.

Société de Pédiatrie de Paris, 22 mai 1951.

L'enfant Michel Chev... est né à terme, après une grossesse normale, le 30 septembre 1946, de parents bien portants, indemnes d'altérations sanguines, de même que leurs ascendants et leurs collatéraux. C'est le premier enfant vivant de ce couple, une première grossesse s'est terminée par un enfant mort-né, deux ans auparavant. Il n'y a pas eu d'ictère ni de pâleur dans les premiers jours de la vie. L'enfant a été nourri au sein pendant un mois, puis au lait de vache; il a reçu une alimentation variée dans les délais normaux.

Dès le cinquième mois, les parents ont remarqué la pâleur de l'enfant mais ils ne s'en sont pas inquiétés car la croissance était normale. L'enfant parvint ainsi jusqu'à l'âge de deux ans et deux mois, sans aucun traitement et sans autre trouble apparent. A cette date, la pâleur devint extrême et s'accom-

pagna de lassitude. Le premier hémogramme montre une anémie de 1.000.000. L'enfant reçut chez lui, en un mois, 60 ampoules de Ficarmone et 12 ampoules d'Hépatrol, en injections intramusculaires, sans aucune modification de l'anémie qui resta fixée à 1.000.000. Il est désormais suivi à Saint-Vincent-de-Paul, dans le service du professeur Marcel Lelong. Depuis deux ans et demi, l'anémie résiste à tous les traitements, à l'exception des transfusions sanguines, seules capables d'élever le chiffre des hématies au-dessus de 1.000.000

On peut résumer ainsi cette observation déjà longue :

1° L'enfant est de morphologie normale, avec un très léger degré hypertélorisme, mais le faciès n'est nullement mongoloïde. Les cheveux sont de coloration chatain clair, les iris gris.

La pâleur des téguments est intense, cirreuse et les muqueuses ne sont que faiblement colorées. Le retentissement circulatoire de l'anémie se traduit par une tachycardie entre 120 et 140 et par un souffle systolique précordial, sans irradiation axillaire, également perçu à l'auscultation des vaisseaux carotidiens et des globes oculaires. Radiologiquement, le cœur est augmenté de volume et étalé transversalement. L'électrocardiogramme enregistre une tendance à la déviation gauche avec augmentation du voltage de R en V⁵ (docteur Gerbaux).

La langue est le siège d'une glossite marginée, sans caractères huntériens; l'appétit est conservé, sans troubles digestifs.

Il n'y a pas de syndrome neuro-anémique.

La radiographie du squelette est normale, sans retard des points d'ossification.

Malgré l'intensité et la persistance de l'anémie, la croissance demeure satisfaisante. La taille, de 0 m. 82 à l'âge de 2 ans et 4 mois, atteint 0 m. 98 à l'âge de 4 ans et 5 mois. Il y a donc un léger retard satural, mais les parents sont eux-mêmes de petite taille (1 m. 52 et 1 m. 62). Par contre le poids est passé de 11 kgs à 16 kgs 500 et le pannicule adipeux est normal, voire un peu épais.

De même, le développement psychique, l'activité, la gaieté et l'ensemble du comportement sont entièrement normaux. N'était son extrême pâleur et la persistance d'une fébricule entre 37°5 et 38°, que n'explique aucun foyer infectieux décelable, l'enfant n'apparaît pas malade.

La résistance aux infections ne paraît pas diminuée. En deux ans et demi, on n'a observé que deux épisodes d'infection

rhino-pharyngée dont l'enfant a guéri rapidement. Les réactions tuberculiniques sont négatives.

2° L'Hémogramme, étudié à distance des transfusions sanguines, montre toujours les mêmes altérations.

Le chiffre des hématies s'inscrit entre 850.000 et 1.500.000 par mm³ aux différents examens.

Le taux de l'hémoglobine (Sahli) varie entre 20 et 50 %, avec en moyenne de 30 à 35 % pour des chiffres globulaires situés entre 1.000.000 et 1.500.000.

L'hématocrite est de 15 à 24 % aux différents examens.

Le diamètre moyen des hématies (hémodéfractomètre de Tzanck et Bessis) est entre 9 μ et 9 μ .5.

Le volume globulaire ($\frac{\text{hématocrite } 10}{\text{hématies mm}^2}$) est augmenté, entre 150 et 160 μ (enfant normal : $\pm 87\mu^{13}$).

Toutefois cette anémie macrocytaire est sensiblement normochrome.

La valeur globulaire est aux environs de l'unité et l'augmentation du volume globulaire se trouve contrebalancée par une diminution de l'indice de saturation en hémoglobine :

$$\frac{\text{hémoglobine } \%}{\text{hématocrite } \%}$$

par exemple $\frac{35}{24} = 1.4$, soit environ 65 % de la normale considérée à 2.2.

Sur les frottis, l'anisocytose est très marquée, avec prédominance de macrocytes. Les hématies sont pauvrement colorées; un grand nombre ont l'aspect de « cellules cibles ».

On compte de 0,5 à 1,5 réticuloocytes pour cent hématies. Les normoblastes sont très rares (1 % leucocytes au maximum). Ce sont des formes très évoluées, à noyau pycnotique, à cytoplasme acidophile, pauvrement coloré, réduit à une étroite couronne déchiquetée.

La résistance globulaire est normale à plusieurs examens.

Début de l'hémolyse aux environs de 4 %, hémolyse totale entre 2,5 et 2 %.

Le test de *Coombs*, direct et indirect, est négatif.

Les hématies sont du groupe ARh + (mère ARh +; père ARh —; pas d'agglutinines dans le sérum maternel).

Vitesse de sédimentation : 1 heure, 20 mms; 2 heures, 60 mms; 24 heures, 150 mms.

Leucocytes :

Le chiffre des leucocytes, primitivement abaissé entre 2.000 et 5.000 par mm³, oscille entre 12.000 et 18.000 depuis la splénectomie.

Le taux des granulocytes varie entre 30 et 50 %, avec une éosinophilie de 2 à 20 % aux différents examens.

Il n'y a pas de formes anormales de la série blanche.

Les plaquettes, de 90.000 à 100.000 avant la splénectomie, sont maintenant aux environs de 150.000 par mm³.

Le temps de coagulation est de 9 minutes, en tubes, avec un caillot très rétractile.

Le temps de saignement est normal.

Prothrombine normale.

Myélogramme :

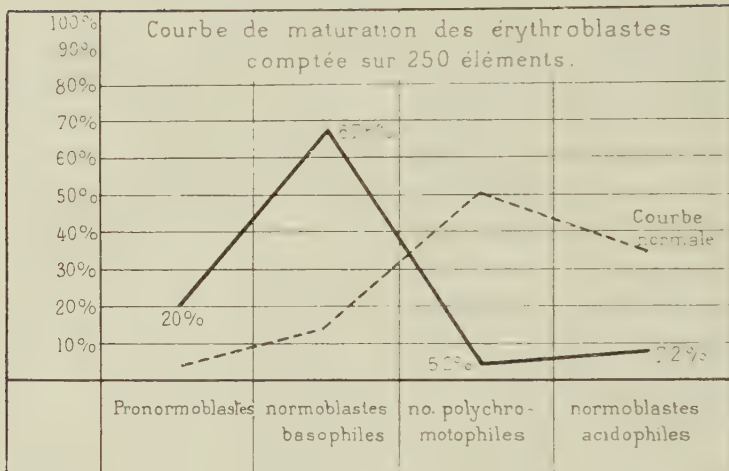
Que l'enfant ait été récemment transfusé ou non, la moelle osseuse, prélevée par ponction sternale ou par biopsie de la crête iliaque montre le même aspect depuis deux ans.

La moelle n'est pas aplasique, mais au contraire, riche dans son ensemble et les frottis riches en cellules érythrocytaires, granulocytaires et en mégacariocytes.

La courbe de maturation des érythroblastes est particulièrement suggestive.

Les formes jeunes, pronormoblastes et normoblastes basophiles constituent 87 % des normoblastes. Cette proportion élevée contraste avec la rareté des normoblastes plus évolués, normoblastes polychromatophiles et acidophiles. Il y a donc un arrêt de la maturation érythrocytaire au stade de normoblaste basophile (*voir tableau I*).

TABLEAU I
Courbe de maturation des normoblastes
 (myélogramme du 5-1-51)



Plus de 80 % des normoblastes sont constitués par des éléments jeunes, basophiles. La proportion des normoblastes polychromatophiles et acidophiles est, au contraire, très réduite.

AUTRES EXAMENS

Recherche du sang dans les selles :

négative à plusieurs reprises.

Examen parasitologique des selles (professeur Brumpt) :

29-6-49 : 33.000 œufs de tricocéphales par gramme de selles.

12-12-49 (après traitement au thymol) : 5 œufs par champ.

Tubage gastro-duodénal :

3-3-51

SUC GASTRIQUE :

Avant histamine : CLH libre : 0 gr. 5; CLH total : 1 gr. 5.

Après histamine (1/4 de mgr.) :

15 minutes : CLH libre : 0 gr. 60; CLH total : 1 gr. 4.

30 minutes : CLH libre : 0; CLH total : 0 gr. 40.
50 à 55 minutes : CLH libre : 0; CLH total : 0 gr. 40
90 minutes : CLH libre : 0; CLH total : 0 gr. 40.

Il est possible que le reflux biliaire, net dans les derniers tubes, modifie notablement les trois derniers résultats.

SUC DUODÉNAL :

Avant sulfate de magnésie (vol. inférieur à 1 cc.) :

Lipase : n'a pu être recherchée.

Trypsine : 15 +, 20 —.

Après sulfate de magnésie :

Lipase : 18.

Trypsine : 20 +, 30 —.

Examen chimique des selles :

résultats normaux.

Fer sérique (professeur agrégé Schapira) :

23-2-49 : 300 μ pour 100 cc. de sang (avait reçu une transfusion de 50 cc. de sang trois jours auparavant).

9-4-49 : 265 μ pour 100 cc. de sang (transfusion trois jours avant).

10-11-49 : 250 μ pour 100 cc. de sang (pas de transfusion depuis 40 jours).

Fer sanguin total :

10-11-49 : 161 mg. $\%$; hémoglobine : 4 gr. 23 $\%$ (31 $\%$ de la normale).

Fer musculaire (Biopsie) :

18 mgr. $\%$ tissu frais.

90 mgr. $\%$ tissu sec : chiffres normaux faibles (professeur Schapira).

Bilirubinémie :

Bilirubinémie totale selon Chabrol-Charronat : 4 mgr., 5 mgr. et 6 mgr. aux différents examens.

Bilirubinémie totale selon V.D. Bergh : 0.5 unités V.D.B., soit 2 mgr. $\%$.

Réaction qualitative normale.

Urobiline-Urobilinogène :

12-11-49 : présence en quantité légèrement supérieure à la normale.

17-5-51 : présence en quantité légèrement supérieure à la normale.

Nuit : urobiline : ++

urobiline totale : $\pm + +$.

Jour : urobiline : -

urobiline totale : ++

Hémosidérinurie :

Néant (18-2-50).

Coproporphynurie :

Néant (18-2-51).

Protides :

Entre 60 gr. % et 80 gr. % aux différents examens (Philipps et V. Slyke).

Urée :

0,30 gr. %.

Cholestérol :

1 gr. 50 %.

Calcium sérique :

90 mgr. %.

Phosphore sérique :

40 mgr. %.

Hyperglycémie provoquée :

1 gr. 05 - 1 gr. 34 - 1 gr. 27 - 1 gr. 10 (3-10-50).

Galactosurie provoquée :

(6-9-49)	Volume	Q. %	Q. Vol.
1) 8 h. à 10 h.	7	0	-
2) 10 h. à 12 h.	13	8,15	
3) 12 h. à 20 h.	140	2,70	0,37
4) 20 h. à 8 h.	168	3,50	0,58

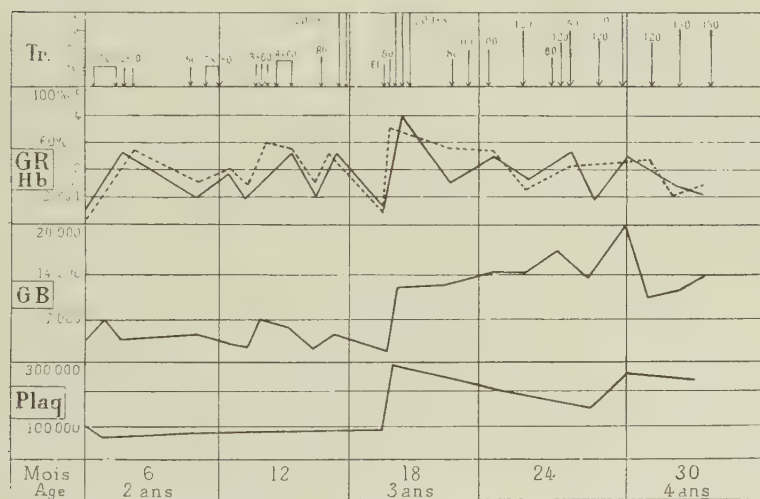
Cette anémie résiste à tous les traitements, sauf aux transfusions sanguines répétées (51 transfusions en 2 ans).

Pendant les mois de décembre 1948 et janvier 1949, l'enfant reçoit d'abord des injections intramusculaires d'un extrait hépatique actif, à des doses élevées qui correspondent à un total de 5.000 gr. de foie frais, sans aucun résultat.

En résumé, une anémie apparue dans les premiers mois de la vie, en dehors de toute étiologie connue et qui résiste à tous les traitements, à l'exception des transfusions sanguines. Il suffit d'entretenir ainsi le chiffre des hématies entre 1.500.000 et 2.000.000 pour assurer un développement et un comportement normaux.

Par contre, les transfusions répétées aggravent le syndrome d'hémossidérose avec hépatomégalie et pigmentation cutanée.

La richesse du myélogramme en normoblastes basophiles contraste avec l'extrême raréfaction des normoblastes plus évolués. La cause de cet arrêt de la maturation au stade de normoblaste n'a pu être décelée.



OBSERVATION I

Evolution de la courbe des GR sous l'influence des transfusions sanguines (Tr.).

OBSERVATION II

(1949-1950)

Professeur agrégé Jean Bernard

Anémie hypoplastique grave chez une enfant de 7 mois avec : 1) arrêt de la maturation des érythrocytes au stade de normoblaste acidophile; 2) arrêt simultané de la croissance pondérale; évolution prolongée pendant 17 mois par 107 transfusions sanguines.

Mireille V..., née le 2 août 1948, est admise à l'hôpital Herold le 15 mars 1949 à l'âge de 7 mois avec le diagnostic d'anémie grave. C'est au début de février que la pâleur de l'enfant a pour la première fois retenu l'attention; les diverses thérapeutiques prescrites alors n'ont pas empêché la déglobulisation de s'accroître au point que l'on comptait le 9 mars 800.000 érythrocytes par mm³.

Mireille est la première enfant de parents jeunes appartenant à des familles issues du bassin parisien et du centre de la France (seul un arrière-grand-père maternel est d'origine italienne).

Les parents sont en bonne santé. La grossesse a été normale, sans infections, sans troubles digestifs, sans déséquilibre alimentaire et la réaction de Bordet-Wassermann était négative.

L'accouchement a été normal à terme; poids de naissance : 3 kg. 750. Le teint de l'enfant était alors normal sans ictère, ni pâleur, ni cyanose. Le seul aliment absorbé fut le lait maternel. De la naissance à février la santé de l'enfant a été bonne, réserve faite de rares vomissements; les selles ont toujours été normales. Il n'y a eu ni hémorragies, ni infections. Le seul médicament donné a été, sans grand motif, à l'âge de 3 mois : une ampoule de vitamine D₂.

On se trouve en présence, le 15 mars 1949, d'une enfant extrêmement pâle, blanche comme le linge, non amaigrie (poids: 6 kg. 100). Le foie la rate les ganglions ne sont pas modifiés. La langue, la muqueuse buccale, les ongles sont normaux. L'examen des poumons, du cœur, du système nerveux ne montre pas d'anomalies. Les selles, les urines sont normales d'aspect. Il n'y a pas d'œdèmes, pas de fièvre. Les radiographies ne découvrent pas d'altérations osseuses.

Les examens de sang et de moelle sont rassemblés dans le

tableau ci-joint. On remarque : 1) la gravité de l'anémie (820.000 érythrocytes); 2) la disparition des réticulocytes (0 %); 3) l'intégrité des autres éléments étudiés. La valeur globulaire est voisine de l'unité; les leucocytes et les thrombocytes sont sensiblement normaux. Il n'y a pas de signes d'hémolyse. La moelle n'est ni leucosique, ni aplasique.

Les leucocytes de la moelle, les mégacaryocytes sont normaux. Les diverses formes normoblastiques sont d'aspect normal et en proportion équilibrée. Le myélogramme coloré au May-Grümwald-Giemsa est donc sensiblement normal; mais après coloration vitale, on note l'absence de tout réticulocyte. Dans la moelle comme dans le sang, on ne voit pas de réticulocyte.

L'enfant et sa mère appartiennent aux groupes B Rh +. On ne trouve pas d'agglutinines dans le sang, ni dans le lait de la mère.

Du 16 au 31 mars 12 transfusions de 70 cc. de sang B Rh + sont faites. On donne de la levure de bière et du fer; on ajoute au régime purement lacté antérieur des légumes et des fruits. Les tableaux et courbes ci-joints permettent de suivre le relèvement rapide du nombre des érythrocytes qui atteint 4.000.000 le 31 mars, jour où l'enfant quitte l'hôpital. Cependant, il n'y a toujours pas de réticulocytes. A ce moment, l'apparence est bonne; l'appétit est bon, les selles sont normales d'aspect, mais le poids, comme le jour de l'entrée, est de 6 kg.

Le bon état dure environ 2 mois. Le 12 mai, on compte 3.900.000 érythrocytes. Mais le 15 juin l'enfant, qui revient d'un court séjour à la campagne, nous est à nouveau conduite avec une anémie sérieuse. Le nombre des érythrocytes est de 2.500.000 le 15 juin, de 2.000.000 le 22 juin. Le 23 juin l'enfant est admise pour la deuxième fois. Comme en mars, elle est très pâle et l'examen, outre cette pâleur, ne révèle aucune anomalie viscérale. Le nombre des érythrocytes est tombé le 23 juin à 1.500.000. Il n'y a toujours pas de réticulocytes et l'anémie encore est isolée sans modification notable des leucocytes et des thrombocytes. 13 transfusions de chacune 60 cc. sont données du 23 juin au 11 juillet. Le nombre des érythrocytes augmente rapidement et atteint 4.000.000 le 15 juillet. Le teint est alors coloré, l'état est bon mais on est surpris de noter que le poids de cette enfant de 11 mois dont l'appétit est bon, le régime varié, n'augmente pas et demeure entre 6 kg. 300 et 6 kg. 700.

Du 15 juillet 1949 au 2 janvier 1950, l'enfant qui a quitté

L'hôpital reçoit des transfusions sanguines de 50 à 80 cc. tous les 2 ou 3 jours environ. Pendant une première période qui va de juillet à novembre, des rechutes anémiques s'ébauchent encore, telle celle du 23 juillet (3.400.000), celle du 22 septembre (3.440.000), celle du 10 novembre (3.500.000) qui surviennent chaque fois que la négligence des parents conduit à espacer les transfusions. A partir d'octobre, on obtient une régularité suffisante; le nombre des érythrocytes se maintient au-dessus de 4.000.000 et même s'élève à 4.500.000. Outre les transfusions, l'enfant reçoit du 4 novembre au 24 décembre des injections de vitamine B₁₂ (400 gr. en tout). Le taux des réticulocytes est toujours ou nul ou très faible (1.250 ‰ le 16 février 1950).

On parvient en janvier 1950 à espacer les transfusions. Pour la première fois le 16 janvier 1950, on compte 4.580.000 érythrocytes à quinze jours d'une transfusion. Jusqu'en mai 1950, l'enfant recevait 2 ou 3 transfusions de 80 cc. par mois; l'équilibre érythrocytaire reste satisfaisant. Entre mars 1949 et mai 1950, l'enfant a reçu 107 transfusions totales et 6.320 cc. de sang. Mais pendant toute cette période l'enfant ne grossit pratiquement pas. Le poids qui était de 6 kg. 100 à 7 mois est de 7 kg. à 20 mois. Cependant, le développement psycho-moteur est à peu près normal. L'enfant parle, s'intéresse à son entourage, joue, se tient debout, ne marche pas encore seule.

Sur les joues, depuis novembre, on voit des placards érythémateux cuivrés recouverts par places de petits éléments vésiculeux et cuivrés. Ces éléments, non modifiés par les diverses thérapeutiques locales persisteront jusqu'à la fin de l'évolution.

Son appétit est excellent. Elle reçoit le régime alimentaire normal de son âge. Les selles sont un peu abondantes.

Le foie, la rate, les ganglions restent normaux.

De mars 1949 à avril 1950, les selles sont parfaitement normales. En avril 1950 on remarque qu'elles sont abondantes et fréquentes sans être diarrhéiques.

Une série normale d'examens entreprise alors montre une mauvaise digestion des graisses.

Teneur en eau des selles	77 ‰
Quantité de graisses ingérées	23 gr. 50
Quantité de graisses excrétées	12 gr. 30
Coefficient d'utilisation des graisses	47.8 ‰

Les matières grasses résiduelles sont constituées par :

Graisses neutres	3 gr. 32 (27 ‰)
------------------------	-----------------

OBSERVATION III

(1949-1950)

Professeur agrégé Jean Bernard

Anémie hypoplastique grave chez un enfant de deux mois et demi. Arrêt de la maturation érythrocytaire au stade normoblaste polychromatophile. Croissance pondérale normale. Traitement très irrégulier. Mort à 7 mois.

Jean-Claude W.... né le 13 octobre 1949, nous est adressé à l'hôpital Herold le 30 décembre 1949 par son médecin, le Dr Lazare, avec le diagnostic d'anémie grave.

Ce garçon de 2 mois 1/2 est le cinquième enfant de parents polonais, installés en France depuis quinze ans. Le père, ouvrier agricole, a subi en 1946 une gastrectomie pour ulcus gastrique. La mère, en bonne santé, n'a jamais eu de fausses couches. Bordet-Wassermann négatifs du père et de la mère. Quatre sœurs aînées, âgées respectivement de 15 ans, 12 ans, 8 ans et 5 ans se portent bien. On ne connaît pas, dans cette famille de cas d'anémie ou d'ictère

Jean-Claude, né à terme après une grossesse normale, pesait 3 kg. à la naissance. Sa mère se souvient qu'il fut jaune pendant quelques heures le deuxième ou troisième jour de sa vie. Il fut nourri exclusivement au sein et malgré de nombreuses irrégularités d'horaire et de quantité, il se développe normalement. Depuis le 20 décembre on remarque sa pâleur. Deux vomissements surviennent. L'appétit reste bon mais la pâleur augmente et l'hospitalisation est décidée. L'enfant n'a, depuis qu'il est au monde, pris aucun médicament.

On est, le 30 décembre, en présence d'un enfant très pâle à la peau d'un blanc de linge, aux conjonctives décolorées. Les paupières et les chevilles sont gonflées par un œdème léger. Le pannicule adipeux est conservé. Le poids est de 4 kg. 125. Il n'y a pas de subictère. Le foie, la rate, les ganglions sont normaux. On ne note pas de modification des ongles, de la langue, des muqueuses. Les poumons, le cœur, le système nerveux sont normaux. Hydrocèle gauche. Les selles sont normales. Les vomissements ont cessé et l'appétit reste très honorable si l'on considère la fatigue extrême et l'intensité de la pâleur. Il n'y a pas de fièvre.

Radiographie : squelette normal.

Les examens hématologiques dont on trouvera le tableau ci-joint montrent : 1° une anémie très profonde (1.300.000 érythrocytes); 2° un arrêt de la maturation normoblastique après le stade de normoblaste polychromatophile; 3° la relative intégrité des autres éléments (leucocytose modérée, thrombocytes normaux, pas d'hémorragies, pas de signes d'hémolyse, moelle non leucosique).

Les renseignements fournis par l'étude de la moelle sont rassemblés dans le tableau ci-joint. Aux données numériques nous joignons les notes suivantes :

Série rouge.

Le nombre d'éléments rouges nucléés ne paraît ni diminué ni augmenté. On ne voit aucun élément de type mégakaryoblastique.

Les *pronormoblastes* sont tout à fait typiques. Tout au plus remarque-t-on — en certains d'entre eux — une légère diminution de la finesse du réticulum nucléaire.

Les *normoblastes basophiles* sont pour la plupart normaux. Quelques-uns d'entre eux sont altérés : leur noyau paraît contracté, prend la forme d'une framboise; son contour est festonné. Le cytoplasme est inégalement réparti, plus abondant d'un côté, parfois mamelonné, parfois légèrement vacuolisé.

Les *normoblastes polychromatophiles*, dont le pourcentage est un peu diminué, sont presque tous altérés. Les noyaux sont petits, rétractés, d'aspect lymphoïde. Le cytoplasme est d'autant plus abîmé que la cellule est plus âgée. Il se déchiquète, se décolore, devient flou, d'une couleur gris blanc. Et il est parfois difficile de distinguer ces normoblastes polychromatophiles altérés et petits de cellules lymphoïdes ou plasmocytaires.

Les normoblastes ne se chargent jamais d'hémoglobine.

Nous n'avons *jamais trouvé de normoblastes acidophiles* sur toute l'étendue des préparations examinées.

On ne voit pas non plus sur les moelles colorées à cet effet de réticulocytes.

Autres éléments.

On voit sur ces moelles des *mégakaryocytes* en proportion habituelle non altérés.

Les éléments de la série granuleuse ne sont pas altérés.

Les lymphocytes, un peu augmentés de nombre sont normaux.

Les cellules réticulaires ne montrent pas d'anomalies.

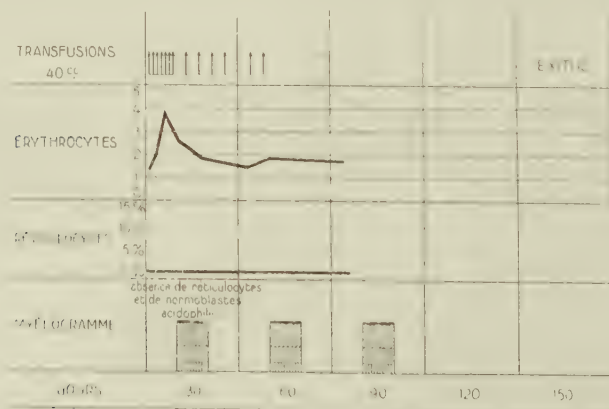
En somme, les lésions médullaires sont les suivantes :

- 1) Absence totale des normoblastes acidophiles;
- 2) Altération des normoblastes polychromatophiles;
- 3) Altérations très discrètes des normoblastes plus jeunes; ces altérations progressent avec le vieillissement de la cellule;
- 4) Intégrité des leucocytes et des mégacaryocytes.

Chez la mère on découvre une anémie discrète (3.800.000 érythrocytes) sans autres anomalies. La mère et le fils appartiennent aux groupes A Rh +. Il n'y a pas d'agglutinines dans le sérum maternel. Le sérum de la mère n'a pas d'action sur les érythrocytes de l'enfant.

Du 30 décembre au 5 janvier on fait tous les jours une transfusion de 40 gr. de sang A Rh +. L'enfant se recoloré et le 5 janvier le nombre des érythrocytes atteint 3.390.000. On tente alors d'interrompre les transfusions et de traiter l'enfant par l'acide folique et la vitamine B₁₂. Aussitôt l'anémie s'accroît et le nombre des érythrocytes retombe vers 2.000.000.

On tente alors de reprendre les transfusions sanguines. Elles ne pourront être données régulièrement en raison de l'indiscipline de la mère qui repart avec l'enfant dans sa ferme de la Brie. A plusieurs reprises cependant, en février et en mars, l'enfant nous est à nouveau conduit. Les examens de sang confirment la persistance d'une anémie grave, la persistance de trouble de maturation normoblastique qu'on trouve identique



(OBSERVATION III)

sur toutes les préparations, l'absence de tout autre désordre significatif.

Les ganglions, la rate, le foie ne se modifient pas. Aucune hémorragie n'est notée. L'enfant très pâle n'a pas mauvais aspect et continue de s'alimenter. Son poids est passé de 4 kg. 125 le 30 décembre à 5 kg. 200 le 25 mars. (Après une tentative vaine de remplacement de lait de la mère par le lait d'une autre nourrice, l'allaitement maternel a été repris). Quelques transfusions, irrégulières et insuffisantes, sont faites; l'enfant cesse de nous être conduit. Nous avons appris qu'il avait succombé en mai 1950.

OBSERVATION IV

(1939-1951 en cours)

Professeur agrégé Jean Bernard

Anémie hypoplastique grave chez une enfant de six mois. Arrêt de la maturation érythrocytaire au stade de normoblaste acidophile. Croissance pondérale et staturale presque normale. Evolution prolongée depuis 12 ans :
1) par des transfusions sanguines régulières et fréquentes pendant 10 ans; 2) sans transfusion depuis 2 ans.

Sylvie R... est la troisième enfant d'une famille qui compte actuellement sept enfants en bonne santé. Les parents, l'un français, l'autre anglais n'ont jamais eu de maladie sérieuse. On ne trouve aucun désordre sanguin dans les antécédents familiaux.

Sylvie est née à terme en mai 1938 après une grossesse normale; 3 kg. 200. Elle est nourrie au sein et ses premiers mois se passent sans maladie et sans médicament. A six mois, en novembre 1938, sa pâleur pour la première fois retient l'attention des parents. Un médecin consulté donne quelques gouttes quotidiennes de vitamine D₂. Un mois plus tard, décembre 1938, la pâleur s'est accentuée et un examen plus complet est fait.

L'enfant est alors d'une pâleur extrême, blanche comme ses

draps. Elle a conservé un embonpoint normal et pèse 6 kg. 500. Le foie, la rate, les ganglions sont normaux. Langue, ongles, poumons, cœur, système nerveux sont normaux. L'appétit est diminué mais honorable. Il n'y a pas de diarrhée ni de vomissement.

Les examens hématologiques (voir les tableaux joints) montrent : 1° une anémie très grave (1.100.000 érythrocytes); 2° une disparition totale des réticulocytes; 3° l'absence de toute autre anomalie sanguine. Seule doit être signalée une leucocytose à 16.000 peu anormale à cet âge. Les thrombocytes sont normaux. Il n'y a pas eu d'hémorragies; il n'y a aucun signe de destruction globulaire. La moelle n'est pas leucosique.

Les examens complémentaires n'apportent pas d'autres informations. La radiographie du squelette ne montre pas d'anomalie. *Chlorhydrie gastrique : normale.*

La gravité, le caractère progressif de l'anémie font alors porter le pronostic le plus sévère. On craint, malgré l'état de la moelle, que cette anémie révèle une hémopathie maligne clandestine. On conseille sans grande conviction des transfusions sanguines, un traitement martial et hépatique.

Entre le 5 décembre 1938 et le 4 janvier 1939, 12 transfusions sanguines de 60 cc. en moyenne sont ainsi faites. On a l'heureuse surprise de voir progressivement remonter le nombre des érythrocytes qui atteint 4.100.000 le 4 janvier 1939. Le taux des réticulocytes reste toujours très faible tantôt nul, tantôt proche de zéro.

On pense alors, l'état de l'enfant paraissant très bon, pouvoir interrompre les transfusions sanguines. On maintient le traitement martial et hépatique.

Le 20 janvier 1939 le teint paraît moins coloré. Le nombre des érythrocytes est retombé à 1.950.000.

On reprend alors les transfusions sanguines régulières au rythme de trois transfusions de 80 cc. par semaine. Le 20 février 1939 le nombre des érythrocytes atteint 3.850.000.

On admet et on fait dès lors admettre par les parents attentifs et compréhensifs que les transfusions régulières sont nécessaires à la vie de l'enfant.

L'évolution ultérieure, chez cette enfant constamment soumise à une surveillance hématologique dont les résultats commandaient la fréquence des transfusions, peut être schématiquement divisée en plusieurs périodes :

1° De 1939 à 1942 (de l'âge de 8 mois à l'âge de 3 ans 1/2), il est nécessaire de pratiquer une transfusion sanguine hebdomadaire de 80 à 100 cc. pour maintenir le nombre des érythrocytes au-dessus de 3.500.000.

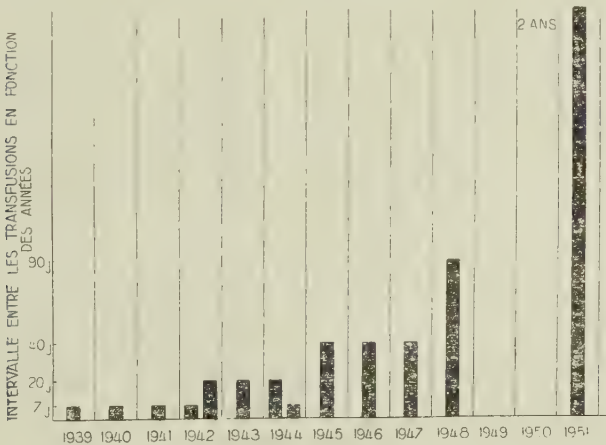
2° A partir de juillet 1942 (âge 4 ans), on réussit à obtenir un résultat comparable avec une transfusion de 100 cc. à 150 cc. tous les 20 jours environ.

3° En octobre 1944 survient une brusque déglobulisation (l'enfant est alors âgée de 6 ans) à 10 jours d'une transfusion sanguine. On reprend alors pendant 2 mois le rythme des transfusions hebdomadaires.

4° A partir de janvier 1945 (l'enfant est alors âgée de 6 ans 1/2), on parvient à espacer à nouveau les transfusions. Entre 1945 et 1948, les transfusions sont pratiquées au rythme de 8 à 10 transfusions de 100 à 200 cc. par an.

5° En 1948 on fait 4 transfusions de 100 cc. dans l'année.

6° Depuis janvier 1949, c'est-à-dire depuis deux ans, aucune transfusion n'a été pratiquée et le nombre des érythrocytes se maintient entre 3.500.000 et 4.000.000.



Pendant cette longue période le développement de l'enfant a été presque normal. Son poids et sa taille ont cru régulièrement, tout en restant un peu au-dessous des chiffres notés chez ses frères et sœurs au même âge. Elle a marché à 18 mois, et douée d'une intelligence très vive, a réussi, malgré les difficultés

OBSERVATION V

(1951, en cours)

Professeur agrégé Jean Bernard

L'enfant Dem... Jean-Marie entre aux Enfants-Malades le 12 mars 1951 envoyé pour *anémie grave*.

Le début remonte à l'âge de 6 mois par une pâleur progressive — qui s'accroît de plus en plus — et qui semble régresser passagèrement sous l'influence d'extraits hépatiques, mais qui reprend ensuite.

Cette pâleur reste identique et elle persiste jusqu'en mai 1950. c'est-à-dire jusqu'à l'âge de 16 mois.

C'est à cette date que la première numération globulaire montre un chiffre d'hématies à 970.000.

On entreprend alors un traitement par :

- hémothérapie.
- injection de sang intra-musculaire.
- hépatrol,
- vitamine B₁₂.

Le chiffre d'hématies passe de 970.000 à 1.400.000.

On arrête le traitement et en juillet 1950 (c'est-à-dire à 20 mois) la pâleur s'accroît et l'enfant présente deux épistaxis.

En juillet 1950 le chiffre des hématies est retombé à 870.000.

En septembre 1950, devant la persistance de cette anémie grave, le médecin demande un myélogramme (D^r Sebert, Saint-Quentin).

Celui-ci donne 55,8 % d'éléments mononucléés atypiques : soit lymphocytes, soit normoblastes atypiques.

La lame est envoyée au D^r J.P. Soulier qui conclut à une « leucose du type lymphoïde ».

On traite de nouveau l'enfant par les extraits hépatiques et la vitamine B₁₂. Malgré cela la pâleur reste intense, ce qui contraste avec un état général satisfaisant et une température normale. L'enfant joue et se comporte normalement malgré un chiffre d'hématies à 870.000 en octobre 1950.

L'état persiste identique jusqu'en janvier 1951 où la numération globulaire montre 1.400.000 globules rouges.

En mars 1951, l'enfant est envoyé aux Enfants-Malades à la consultation du Professeur agrégé Jean Bernard.

Dans les antécédents, il n'y a rien de particulier. L'enfant est né à terme dans de bonnes conditions. Il a eu successivement : une pneumonie, la varicelle, des angines, sans incident notable.

A l'examen du Professeur agrégé Jean Bernard le 12 mars 1951, l'enfant est âgé de 2 ans et 2 mois. Son poids et sa taille sont normaux. Il frappe par sa pâleur intense atteignant les téguments et les muqueuses.

A l'auscultation cardiaque on entend un souffle systolique « anémique ».

Poumons, foie et rate sont normaux.

A l'examen radioscopique on note un gros ventricule gauche.

La numération faite le 12 mars 1951 montre :

1.420.000 hématies.

Valeur globulaire : 0,98.

Fer sérique : 3,70.

Volume moyen des hématies : 86.

Très peu de réticulocytes : 1 p. 2 000.

Bilirubine directe : 12 mg.

Bilirubine indirecte : 4 mg.

Urée sanguine : 0,20.

B.W. : négatif.

L'étude du myélogramme donne en pourcentage :

Granulocytes jeunes : 26 %.

Granulocytes adultes : 26 %.

Prolymphocytes : 41 %.

Lymphocytes : 41 %.

Cellules monoeytaires : 2 %.

Petits hémoblastes : 5 %.

Erythroblastes : 0,6 %.

La moelle est très pauvre en éléments de la série rouge.

Les rares érythroblastes sont normaux : le noyau et le cytoplasme ne sont pas altérés.

Il s'agit donc d'un trouble « quantitatif » tel que l'avait décrit Blackfan et Diamond, véritable « hypoplasie médullaire » portant électivement sur les éléments formateurs d'érythrocytes.

On entreprend alors un traitement par des transfusions sanguines journalières de 50 gr. puis 75 gr. pendant 14 jours.

Les érythrocytes passent ainsi de 1.420.000 à 4.550.000.

D'autres examens complémentaires ont été pratiqués.

Examen radiologique de l'œsophage et de l'estomac ne montre rien de pathologique.

Test de Coombs direct : négatif.

Dosage fer sérique : 290 γ pour 100 cc.

Actuellement l'évolution se poursuit. En 40 jours les globules rouges ont passé de 4.550.000 à 2.570.000.

On pratique donc régulièrement une transfusion de 200 gr. tous les 15 jours, ce qui maintient un chiffre d'érythrocytes aux environs de 3.000.000.

Il n'existe pas de trouble d'hémosidérose. L'état général de l'enfant reste toujours aussi satisfaisant.

En résumé : anémie hypoplastique chez un enfant de 26 mois. Diminution globale de tous les éléments formateurs érythrocytaires. Croissance pondérale normale. Observation en cours.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

I. — DÉBUT : *l'âge de début est important à connaître.*

Il se situe aux environs du sixième mois le plus souvent. Cependant, certains auteurs le situent tôt : vers le deuxième-troisième mois; d'autre plus tard : vers la première année.

Les conditions de début restent très banales; seule la pâleur qui devient progressive alarme les parents et les amène à consulter.

II. — ETUDE CLINIQUE : *le caractère clinique dominant est :*

1° La *pâleur* qui apparaît très précocement, mais cependant assez loin de la naissance, vers le troisième mois ou sixième mois.

C'est une *pâleur intense*, progressive, atteignant les téguments, les muqueuses, donnant à ces enfants un aspect « livide » tout à fait impressionnant.

2° *Pâleur qui contraste avec un état général satisfaisant.*

Ce fait clinique est tout à fait remarquable; il n'existe pas en médecine d'exemples où une anémie aussi grave soit aussi bien supportée.

Ces enfants peuvent vivre normalement avec 1.000.000 à 2.000.000 de globules rouges.

3° *La résistance aux infections.*

Les auteurs ont toujours insisté sur ce point. L'un des

malades de Blackfan et Diamond contracte une grave infection à streptocoques hémolytiques sans incident mortel.

Le premier cas de Rinvik reste hospitalisé quatorze mois et en contact avec des enfants atteints de bronchopneumonie, sans cependant être infecté.

Dans notre observation I, Michel présente souvent des rhinopharyngites fébriles sans incidents.

Dans l'observation V, Jean-Marie est atteint successivement de : pneumonie, varicelle, angine, sans complications.

4° *La « nécessité absolue » des transfusions sanguines.*

Seules les transfusions sanguines répétées régulièrement, à un intervalle plus ou moins éloigné, maintiennent ces enfants en vie.

La régularité des transfusions est « vitale » : deux de nos enfants sont morts par « manque » de transfusions.

Sylvie (observation IV) a été maintenue en vie pendant dix ans grâce à des transfusions régulières.

Michel (observation I) a déjà reçu soixante-dix transfusions depuis trois ans.

Parmi les autres signes cliniques signalons :

— *Souffle systolique* anémique irradiant vers les vaisseaux du cou;

— *L'intégrité des organes hématopoïétiques*;

— *Les troubles cutanés* : assez fréquents, semblent être dus à l'hémossidérose.

La répétition des transfusions apporte une surcharge ferrique qui se manifeste :

1) *au niveau de la peau* :

— soit par des *plaques brunâtres extrêmement tenaces* apparaissant sur les flancs, le thorax (observation I);

— soit par une *éruption* à type de : placards érythéma-

teux cuivrés, recouverts par places de petits éléments vésiculeux et cuivrés (observation II).

Ces accidents cutanés ne régressent pas et s'accroissent avec la répétition des transfusions sanguines.

2) *au niveau des organes hématopoïétiques* : foie, rate.

1° *Le foie*. — Après les transfusions sanguines, le volume du foie augmente sensiblement et régresse trente jours après les dernières transfusions (observation I).

Une *biopsie* faite dans le service du *Professeur Marcel Lelong* montre « une surcharge ferrique » de toutes les cellules hépatiques.

La structure hépatique est conservée; toutes les cellules hépatiques sont le siège d'une abondante surcharge par un pigment qui se colore en jaune vert à l'hématine éosine et en bleu vert sur les coupes traitées par la méthode de Perls : il s'agit donc d'un pigment ferrique intra-cellulaire (D^r Le Van Tinh).

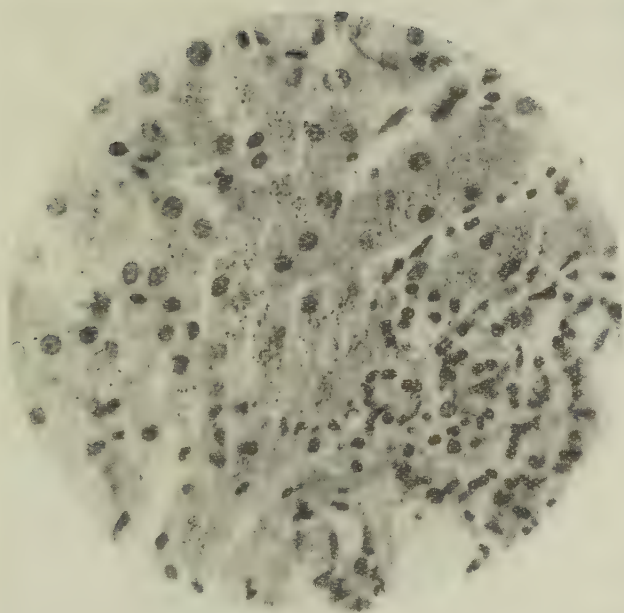
2° *La rate*. — Légère splénomégalie après les transfusions sanguines (observation I). Cependant, après la splénectomie, l'examen histologique n'a pas montré de surcharge ferrique.

Par contre, le petit malade de Gert et Sydow splénectomisé en 1943 révèle à la coupe une rate imprégnée de surcharge ferrique.

3° Toutes les épreuves gastriques sont normales et en particulier l'acidité gastrique n'est pas modifiée.

4° Enfin le fer sérique est légèrement augmenté.

En résumé, la séméiologie clinique reste extrêmement pauvre. Hormis la pâleur, l'examen clinique est entièrement négatif.



Biopsie du foie. Le cytoplasme des cellules hépatiques renferme de nombreuses granulations qui ont les caractères tinctoriaux des pigments ferriques. Espace porte infiltré par quelques cellules mononucléées.

CHAPITRE IV

ETUDE HEMATOLOGIQUE

1) *Hémogramme* montre une *anémie grave*.

— *Globules rouges* très diminués. Dès les premières numérations on trouve des chiffres très bas :

800.000 — 1.000.000

— *Hémoglobine* : *Anémie normochrome*. Le taux d'hémoglobine est proportionnel à la diminution des érythrocytes, elle va de 10 à 20 %.

Diamètre moyen des hématies	}	normaux.
Volume des hématies		

Les *globules blancs* et les *plaquettes* ne sont pas diminués.

Cependant on note une légère leucopénie et thrombopénie dans l'observation I; leucopénie et thrombopénie qui semblent avoir été normalisées après la splénectomie.

— *Réticulocytes* très diminués ou totalement absents (observation II).

L'absence de réticulocytes est l'un des signes les plus caractéristiques et les plus constants de l'anémie hypoplastique du type Blackfan-Diamond. Elle témoigne du trouble de la maturation érythrocytaire.

Donc l'hémogramme nous révèle une anémie érythrocytaire, normochrome avec diminution ou absence de réticulocytes.

2) L'étude du *Myélogramme* montre le signe fondamental de ces anémies, à savoir : l'arrêt de la maturation érythrocytaire.

Cette thèse a pour objet l'étude approfondie de ce trouble de la maturation érythrocytaire. Blackfan et Diamond semblent ne pas avoir insisté dans ce sens. Et pourtant cette étude nous montre :

- la diversité du trouble de la maturation ;
- les formes anatomiques différentes.

1° *Aspect général de la moelle osseuse.*

Ce n'est pas une moelle « pauvre ». Au contraire, la moelle est normale, voire « riche ».

Il s'agit d'un trouble *qualitatif* et non *quantitatif*. Blackfan-Diamond n'ont étudié que l'aspect « quantitatif » du myélogramme.

Le Professeur agrégé Jean Bernard et ses élèves sont les premiers à avoir étudié la « qualité » du trouble de la maturation érythrocytaire.

Les moelles de nos petits malades ne sont pas aplasiques. La quantité des normoblastes n'est pas diminuée.

Le trouble porte uniquement sur la qualité des normoblastes et sur leur maturation inachevée, à des stades différents.

On trouve toujours des pronormoblastes et des normoblastes basophiles. Mais les normoblastes polychromatophiles ou acidophiles sont très diminués, voire totalement absents : il y a un véritable « hiatus », une « cassure » dans la maturation de ces normoblastes.

Dans l'observation II, on trouve des pronormoblastes, des normoblastes basophiles, des normoblastes polychromatophiles, des normoblastes acidophiles. Mais on ne voit

pas de réticulocytes aussi bien dans la moelle que dans le sang.

Donc l'arrêt de maturation se fait après le normoblaste acidophile, avant le réticulocyte. C'est la formation du réticulocyte ou « pro érythrocyte » qui est entravée.

Dans l'observation IV, la moelle est normale, mais il n'existe *pas de réticulocytes*. D'où arrêt de maturation au stade de normoblaste acidophile.

Dans l'observation III sur les frottis de moelle, on trouve des pronormoblastes, des normoblastes basophiles, des normoblastes polychromatophiles, mais on ne découvre pas un seul *normoblaste acidophile* : d'où arrêt de la maturation au stade de normoblaste polychromatophile.

Par ailleurs, les N. polychromatophiles sont altérés : noyau rétracté, cytoplasme à peine coloré, parfois déchiqueté.

Dans l'observation I, la moelle est riche. Les formes jeunes, pronormoblastes et normoblastes basophiles constituent 87 % des normoblastes. Il existe très peu de normoblastes plus évolués, normoblastes polychromatophiles et acidophiles. Il y a donc un arrêt de la *maturation au stade de normoblaste basophile*.

Par ailleurs, cet arrêt de la maturation s'accompagne d'altérations morphologiques très particulières.

Elles sont très discrètes au stade pronormoblastique. Toutefois, la plupart des pronormoblastes se caractérisent par l'extrême finesse de leur réseau chromatinien, qui reste du type hémocytoblastique, tandis que le cytoplasme a déjà la basophilie franche du pronormoblaste.

Surtout la plupart des normoblastes basophiles sont le siège d'anomalies chromatinienne et cytoplasmiques évidentes. La chromatine n'a pas la disposition en mottes compactes à contours irréguliers, polyédriques, qui caractérise le normoblaste basophile. Elle semble constituée de

grains minuscules qui, par places, sont uniformément répartis et, en d'autres endroits, conglomérés en travées irrégulières. Le noyau, dans son ensemble, a un aspect flou, irrégulier et sans relief.

La fragilité de ces éléments se traduit par des altérations cytoplasmiques d'autant plus marquées qu'il s'agit de formes plus évoluées. Le cytoplasme se présente alors comme une mince couronne ou comme un croissant. Souvent, il est effiloché; il a complètement disparu dans un grand nombre d'éléments réduits à l'état de noyaux libres, qu'il est souvent difficile de rattacher avec certitude à la lignée érythroblastique car la structure chromatinienne déjà décrite en impose pour des éléments lymphoïdes.

Par contre, les normoblastes polychromatophiles et acidophiles sont cytologiquement normaux.

Il s'agit donc ici, non seulement d'une anémie hypoplastique, avec arrêt de la maturation au stade basophile, mais aussi d'une anémie « dysplasique », avec altérations cellulaires.

Observation V : « hypoplasie globale » de tous les éléments formateurs érythrocytaires (0,6 %). Atteinte non « qualitative » mais « quantitative ».

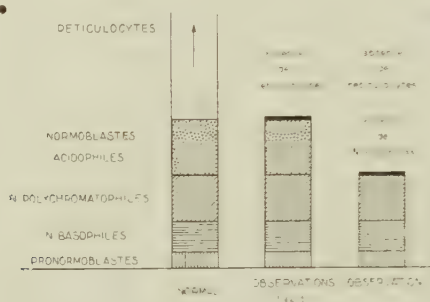
Les troubles de la maturation érythrocytaire sont absolument constants et retrouvés à tous les examens de la moelle (sternale, tibiale ou crête iliaque).

Ils sont directement responsables de l'anémie. Il s'agit donc d'une anémie hypoplastique par immaturation de la moelle véritable « érythrogenèse imperfecta » comme le dit Cathie.

Cependant, en résumé, on peut dire qu'il s'agit de deux ordres de troubles.

1) *Les uns qualitatifs* (observations I, II, III, IV). Trouble électif de la maturation érythrocytaire à des stades différents.

2) *Les autres quantitatifs* portant sur l'ensemble des érythroblastes avec « hypoplasie » médullaire (observation V).



Les diverses variétés du trouble de maturation érythrocytaire

CHAPITRE V

FORMES CLINIQUES

I. — *Formes sans trouble pondéro-statural et classées d'après le trouble de la maturation érythrocytaire.*

Anémie hypoplastique :

1) avec arrêt au stade de normoblaste polychromatophile;

2) avec arrêt au stade de normoblaste acidophile;

* 3) avec arrêt au stade de normoblaste basophile.

II. — *Formes avec trouble pondéro-statural et arrêt de la croissance.*

Il s'agit de l'observation II; au moment où l'anémie s'installe le poids reste stationnaire.

Mireille pèse 6 kg 100 à l'âge de 7 mois.

Mireille pèse 7 kg à l'âge de 21 mois.

Il n'existe aucune malformation, aucun caractère familial, les plaquettes et les globules blancs sont normaux.

Le régime alimentaire a été satisfaisant ainsi que l'état des selles. Cependant, tardivement, les selles ont été modifiées avec trouble de la digestion et absorption des graisses.

Le Professeur agrégé Jean Bernard pense que ce trouble digestif, ainsi que les troubles cutanés, sont à rapprocher de l'hémochromatose hépatique et pancréatique.

Cet arrêt de la croissance pondérale va de pair avec l'arrêt de « croissance érythrocytaire ».

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1° *Les leucémies.* — Tout arrêt de maturation oblige à les évoquer. Dans l'observation V, on a évoqué le diagnostic de « leucose aiguë » du type lymphoïde.

Contre la leucémie deux arguments :

1) Seuls les érythrocytes ne mûrissent pas, la maturation des leucocytes et des thrombocytes est normale ou presque normale;

2) Pendant toute la longue évolution (observation IV : 12 ans) on ne voit jamais survenir de désordres leucémiques.

2° *La forme aplasique de la maladie de Di Gugliemo.* — Cette forme est exceptionnelle; bien étudiée par De Stork, elle s'accompagne d'une aplasie globale de la moelle ou tout au moins de certains territoires médullaires.

L'anémie hypoplastique du petit enfant ne peut se confondre avec cette maladie.

3° *L'érythroblastopénie aiguë bénigne de Gasser* est caractérisée par la disparition rapide mais passagère des normoblastes de la moelle osseuse.

Il s'agit là de crises aplasiques qui n'ont rien à voir avec « l'hypoplasie durable et chronique » de nos cas.

4° *L'anémie aplasique constitutionnelle ou maladie de Fanconi.*

Elle a un début précoce, elle est chronique, cède passagèrement aux transfusions sanguines.

Mais elle est familiale, elle s'accompagne de troubles glandulaires (atrophie testiculaire, pigmentation) et de malformations variées.

Surtout l'anémie n'est qu'un élément d'une aplasie médullaire globale portant aussi sur les leucocytes et les thrombocytes.

Les éléments joints au caractère familial différencient bien cette anémie avec celle que nous étudions.

5° *Anémie hémolytique* par isoimmunisation. — Tous les groupes sanguins de nos malades sont Rh positif.

Cependant, Carl Smith a signalé un certain aspect aplasique de la moelle dans les anémies hémolytiques de ce type.

Chez nos malades, il n'existe aucun signe d'hémolyse.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

Seules les transfusions sanguines sont capables d'augmenter le nombre des hématies à un chiffre « vital ».

Toutes les autres thérapeutiques habituelles sont inefficaces.

— *L'hépatothérapie* est totalement inactive.

Dans l'observation I, Michel reçoit en un mois 60 ampoules de Ficarmone, et 12 ampoules d'Hépatrol en injections intramusculaires. Total 5.000 gr. de foie frais. Sans aucune modification sur l'hémogramme qui reste fixé à 1.000.000.

— *Le fer* (par ingestion, par injection veineuse) est inutile et même nuisible : il augmente la surcharge ferrique qui sera un inconvénient fâcheux apporté par les transfusions sanguines.

— *Echec de l'acide folique*, à raison de deux cures de 150 mg par jour pendant trois mois.

— *Echec de la vitamine B 12*. Mireille (observation II) reçoit régulièrement des injections intramusculaires (du 4 novembre au 24 décembre) : 400 en tout.

Michel (observation I) : 80 en février 1949 et 200 en octobre et novembre 50, sans crise réticuloérythrocytaire ni augmentation des globules rouges qui sont à 800.000 après le premier traitement et 1.000.000 après le deuxième traitement.

— *Echec de la Méthionine* per os et en injection I.V. 18 gr en tout (observation I).

— *Echec de la splénectomie* (observation I) faite le 1^{er} mars 1950 dans l'hypothèse d'une inhibition médullaire d'origine splénique.

Seules les transfusions sanguines sont valables.

On arrive à des chiffres impressionnants.

Le premier cas de Blackfan et Diamond reçoit 26 litres de sang en 113 transfusions.

Les deux cas de *Josephs* ont été maintenus en vie : l'un jusqu'à 1 an 1/2, l'autre jusqu'à 4 ans 1/2 à raison d'une transfusion toutes les six semaines.

Ils sont morts après avoir stoppé les transfusions.

— *Mireille* (observation II). De mai 1949 à mai 1950, reçoit 107 transfusions totalisant 6.320 cc de sang.

— *Michel* (observation I), 51 transfusions en deux ans : 4.500 cc de sang.

— *Sylvie* (observation IV) reçoit en dix ans 268 transfusions et n'en reçoit plus aucune depuis trois ans. Cette guérison spontanée à l'âge de 12 ans est tout à fait instructive. Elle nous renseigne sur le rythme des transfusions.

Les *premières années*, de l'âge de 8 mois à l'âge de 3 ans 1/2, il est nécessaire de pratiquer une transfusion sanguine hebdomadaire de 80 à 100 cc pour maintenir le nombre des érythrocytes au-dessus de 3.500.000.

Donc, transfusions :

- répétées,
- régulières,
- hebdomadaires.

C'est là que la surveillance du traitement est capitale.

Peu de parents comprendront cette exigence, et cependant la moindre négligence est *fatale*.

C'est vers l'âge de 4 ans que les choses s'améliorent, en ce sens qu'une transfusion de 100 à 150 cc est nécessaire tous les 20 jours. C'est véritablement comme si l'âge de 4 ans était déjà un premier « cap » à franchir. Nous avons également cette impression pour Michel (observation I). Depuis janvier 1951 (4 ans 1/2), les transfusions sont plus espacées : 6 semaines environ contre 3 et 4 semaines auparavant.

Pour Sylvie (observation IV), c'est seulement à l'âge de 6 ans 1/2 que les transfusions sont moins répétées (10 de 100 à 200 cc pour l'année).

Enfin, à l'âge de 12 ans, les érythrocytes se maintiennent à 3.500.000 sans aucune transfusion.

Donc, en résumé, disons que dans l'anémie hypoplastique du petit enfant, type Blackfan-Diamond, il faut avoir passé « le cap » des quatre premières années (le cas de Gert et Sydow a guéri spontanément à 4 ans).

Savoir indiquer le nombre de transfusions « nécessaire et suffisant », cependant « ni trop » ni « trop peu ».

Les « excès » de transfusions sanguines se traduisent par l'apparition de taches de pigmentation brunâtre disséminées sur tout le corps.

Mais cette « hémosidérose » gagne bientôt les organes : foie et rate sont peu à peu infiltrés de fer et cette notion risque d'assombrir le pronostic.

Cependant, il ne faut pas minimiser l'usage des transfusions sanguines.

A partir de la quatrième année, on essaiera d'espacer les transfusions afin de gagner du temps.

Mais il est bien évident que ce traitement n'est que « substitutif ».

La guérison spontanée de Sylvie à l'âge de 12 ans nous porte à croire que la puberté peut entraîner « la maturité » érythrocytaire.

Cathie a essayé en vain :

- la thyroxine,
- l'insuline,
- l'adrénaline,
- la testostérone.

CHAPITRE VIII

ESSAI D'ETIOPATHOGENIE

Jusqu'ici ce chapitre est resté inexistant, obscur, et il nous conduit à avouer notre ignorance concernant la pathogénie des anémies du type Blackfan-Diamond.

Plusieurs hypothèses ont été émises.

1° *Josephs, Blackfan, Diamond* les premiers parlent de deux facteurs pouvant expliquer le mécanisme de ces anémies :

1) *Insuffisance congénitale de la moelle osseuse* qui est incapable de fournir les conditions nécessaires à la formation des nouveaux G.R.;

2) *Trouble « inné » dans le métabolisme des substances pigmentaires* en particulier dans le métabolisme des porphyrines du sang qui conduit à un état d'anémie aplastique de la moelle.

2° *Rinvik* et d'autres avec lui envisagent un mécanisme « génétique » sans pouvoir cependant le démontrer.

3° Si nous prenons l'*embryologie*, nous voyons que le *normoblaste* dérive de l'hémocytoblaste; cellule apparaissant au troisième mois de la vie intra-utérine au stade de l'hématopoïèse hépatique.

Vers le huitième mois de la vie intra-utérine, la moelle osseuse et la rate sont capables de former aussi des normoblastes.

On pourrait donc supposer une première « déficience

hépatique » dès le stade embryonnaire qui serait un premier « handicap » de l'érythropoïèse de la lignée rouge.

Comment expliquer la latence du début ?

C'est au sixième mois, en général, que l'on découvre cette *anémie*. Tout se passe comme si le nourrisson avait épuisé petit à petit le potentiel hématopoïétique « foeto maternel ».

Il s'agit en fait d'une *moelle immature* mais seulement vis-à-vis de la lignée normoblastique.

Les cultures de moelle faites selon la méthode de Astaldi et Tolentino ont démontré de façon formelle qu'il s'agit d'un arrêt aux derniers stades de l'érythropoïèse normoblastique.

Les érythrocytes sont jeunes, inachevés, à des stades différents.

Chez les prématurés, il existe toujours une anémie qui se répare lentement. Cette anémie est directement en rapport avec l'état immature de tous les organes et en particulier de la moelle.

On peut donc penser qu'il existe un véritable facteur « de maturation érythrocytaire ».

Quelle est la nature de ce facteur ? Le cas de l'observation de Mireille (n° II) nous montre une anémie hypoplastique avec arrêt de la croissance pondéro-staturale.

Le Professeur agrégé Jean Bernard insiste sur ce point. et pense que l'arrêt de croissance érythrocytaire n'est que le corollaire de l'arrêt de croissance pondéro-staturale. Les deux grandes vitamines de maturation érythrocytaire récemment isolées ont d'abord été connues comme facteurs de croissance des divers organismes vivants. Mais ni l'acide glutamique, ni la vitamine B 12 n'agissent sur l'anémie de Blackfan-Diamond.

Il existe donc une autre vitamine, un autre facteur de maturation érythrocytaire.

Dans l'avenir, grâce aux cultures de moelle, on peut envisager sa découverte.

On peut envisager :

— un *facteur nutritionnel* ayant son origine dans le foie au troisième mois de la vie intra-utérine ?

— un *facteur chimique*, protidique, du type acide aminé essentiel ?

CHAPITRE IX

CONCLUSIONS

I. Nous rapportons dans ce travail cinq observations d'anémie hypoplastique chronique du petit enfant, type isolé en 1936 par Blackfan et Diamond.

L'une des observations (observation n° I) a été étudiée et suivie à la clinique de puériculture à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul par nos maîtres : M. le Professeur Marcel Lelong et M. le Docteur Raymond Joseph.

— Les quatre autres nous ont été communiquées et ont été étudiées sous les directives bienveillantes de notre maître, M. le Professeur agrégé Jean Bernard.

II. Grâce à la réunion de ces cinq observations dans lesquelles l'étude clinique a été complétée par une étude hématologique rigoureuse, il nous a été permis de proposer la classification suivante d'après le trouble de l'érythropoïèse en cause, soit qualitatif, soit quantitatif :

GROUPE I. — Il y a arrêt de la maturation érythrocytaire :
Selon le stade auquel se fait cet arrêt, on peut distinguer :

1° Anémie hypoplastique avec arrêt de la maturation érythrocytaire au stade de normoblaste basophile ;

2° Anémie hypoplastique avec arrêt de la maturation érythrocytaire au stade de normoblaste polychromatophile ;

3° Anémie hypoplastique avec arrêt de la maturation érythrocytaire au stade de normoblaste acidophile.

GROUPE II. — Anémie hypoplastique avec diminution globale de tous les éléments formateurs de la lignée rouge.

III. Cette anémie résiste à tous les traitements antianémiques, sauf aux transfusions sanguines de substitution. Malheureusement celles-ci peuvent entraîner par leur répétition une sidérose hépatique et cutanée.

IV. La cause de l'anémie de Blackfan et Diamond est inconnue, de même, on ignore la raison qui détermine telle ou telle forme hématologique.

Le pronostic lointain ne peut être encore précisé car il manque un recul de temps suffisant dans la plupart des cas.

Cependant, l'un de nos cas qui a débuté à l'âge de 6 mois, a guéri à l'âge de 12 ans.

Vu le Doyen :

LÉON BINET.

Vu le Président de Thèse :

MARCEL LELONG.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Université de Paris :

JEAN SARRAILH.

CHAPITRE X

BIBLIOGRAPHIE

- ABT et Coll. : Un cas d'anémie aplastique primaire idiopathique. *Am. Journ. Dis. child*, 78 : 295-466, 1949.
- ADOLF ILLCHMANN-CHRIST : Akute konstitutionelle infantile Anämien Zeitschrift für kinderheilkunde, 63 : 388-406, 1942. *Ztschr. f. kinderh.*
- BEGEMANN H. : Ueber eine isolierte aplastische Anämie mit Vollständigem Fehlen Der erythroblasten *Klin. Wchnschr.*, 24-25 : 850-853, 1947.
- DAVIDSON L.S.P., DAVIS L.J., INNES James: Studies in Refractory Anaemia. *Edinburgh M.J.*, 50 : 225-236, 355-377, 1943.
- DIAMOND L.K., BLACKFAN K.D. : Hypoplastic Anaemia. *Am. J. Dis. child*, 56 : 46, 1938.
- DIAMOND L.K., BLACKFAN K.D. : Heister Atlas of blood in children, p. 19, 1944.
- ESSER M. : Ueber kongenital, aplastische Anämie. *Ann. Paed.*, 154 : 305, 1940.
- ESTREN S., SUESS J.F., DAMESHEK : Congenital hypoplastic Anaemia Associated with multiple developmental defects (Fanconi syndrome). *Blood*, 2 : 85-93, 1927.
- ESTREN S., DAMESHEK W. : Familial hypoplasatic anemia of child'hood. *Am. J. Dis. child*, 73 : 671, 1947.
- FANCONI G. : Familiare infantile perniziösaartige Anemie. *Ib. kinderheille*, 117 : 257, 1927.
- GARIN L. : Sur l'atrophie myeloïde progressive de Ferrata. *Rivista di clinica medica*, 49 : 241-267, 1949.
- BASSER C. : Akute Erythroblastopenie. *Helv. paed. Acta*, 4 : 107-143, 1949; *Helv. paed. Acta*, 5 : 1950.
- GIRAUD P., BERNARD et COIGNET : Panhématopénie à évolution mortelle. *Société de Pédiatrie de la région provençale*.
- GLANZMANN E. : Die essentielle Erythroblastopénie mit Mämie von Typus Diamond. *Blackfan Esperientia*, 1 : 119, 1945.
- HEMMELE G., REYMOND A. : Panmyélopathie d'un type nouveau. *Acta Haematologica*, 1 : 34-44, 1948.
- HÖYER K. : Aregeneratif, formentlig congenit anaemi hos et

- spaedbarn med erythroblast fattig Knoglemaro. *Nordisk Medecin*, 14 : 1.097, 1942.
- JOSEPHS W. : *Am. J. Dis. child*, 56 : 464, 1938.
- LESCHER G., HUBBLE D. : A Correlation of certain Blood; Diseases on the hypothesis of Bone; Marrow deficiency or hypoplasia. *Quart. J. Med.*, 1 : 425, 1932.
- LEUWEN V. : Ein fall von konstitutioneller infantile perniziös-säulicher anemie. *Folia Hematologica*, 49 : 434, 1933.
- MAC FARLANTE J.W., CURRIE J.P. : Idiopathic Aplastic Anaemia. *Adinburgh. M. J.*, 50 : 171-176, 1943.
- MILLS E.S. : Idiopathic hypoplastic Anaemia with bone Marrow Hyperplasia. *Canadian med. Ass. Journ.*, 57 : 227, 1947.
- MÖSCHLIN S., ROHR K. : Aplastische Anämie mit Jahrelangen vollständigen Fehlen der Erythroblasten. *Deuts. Arch. Klin. Med.*, 190 : 117-133, 1943. *Schweiz. Ztschr. f. Paht. u. Bact.*, 7 : 274-284, 1944.
- RINVIK R. : Two cases of idiopathic hypoplastic anemia in infants. *Acta. paed.*, 28 : 304, 1941.
- ROHR K. : Familial Panmyelophthisis (Fanconi syndrome in adults). *Blood*, 4 : 130, 1949.
- SMITH C.H. : The anemias of early infancy. *J. Pediatrics*, 16 : 375, 1940.
- SMITH C.H. : Treatment of the anemias of infancy and childhood. *J. Pediatrics*, 32 : 721, 1948.
- SMITH C.H. : Chronic congenital aregenerative Anemia Associated with iso-immunization by the blood group Factor A. *Blood*, 4 : n° 6, 1949.
- SYDOW G.V. : Hypoplastic Anaemia. *Acta. Paediatrica*, 30 : 365, 1943.
- THOMPSON W.P., RICHTER N. : Analysis of so-called; Aplastic Anemia. *Am. J. Med. Sci.*, 187 : 77, 1934.
- UEHLINGER E. : Konstitutionelle infantile Anämie. *Klin. Wochenscht.*, 8 : 1.501, 1929.
- VOGEL P., LOWELL A., ERF and ROSENTHAL N. : Hematological observations on bone marrow obtained by sternal puncture. *Am. J. Clin. Path.*, 7 : 346-498, 1937.
- WEIL P.E. : Myelose aplatique infantile familiale avec malformations et troubles endocriniens. *Sang.*, 12 : 369, 1938.
- ZELLWEGER, ZOLLINGER : Ueber einen sporadischen Fall von Konstitutioneller infantiler Panmyelopathie Fanconi. *Helv. Paed. Acta*, 1 : 382, 1945.
- CATHIE J.A.P. : *Arch. of. Diseases in childhood*, n° 25, 124, décembre 1950.
- LELONG M., JOSEPH R. : *Arch. fr. de Pédiatrie*, 8; n° 5, 1951.
- BERNARD J. : *Semaine des Hôpitaux*, 27° année, n° 76, p. 2.985.

